1914

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.

Lane Medical Library

Über die Kombination von Morphin mit Chloroform bezw. Äther bei der Inhalationsnarkose des Kaninchens

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Königlichen Universität zu Greifswald :: vorgelegt von

Otto Stange
approb. Arzt aus Greifswald

Greifswald 1914.
Sonderdruck aus Arch. int. d. Pharmacodynamie Bd. 23

Eingereicht am 18. September 1913.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald.

Dekan: Prof. Dr. Römer.

Referent: Prof. Dr. M. Kochmann.

Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. H. Schulz.

Meiner Mutter

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154012_0149

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.

Ueber kombinierte Narkose. — IV. Mitteillung : Ueber die Kombination von Morphin mit Chloroform bezw. Aether bei der Inhalationsnarkose des Kaninchens.

von

OTTO STANGE.

Diese Frage hat sowohl experimentell, wie auch besonders klinisch eine ziemlich umfangreiche Literatur ins Leben gerufen, seitdem Claude Bernard in Frankreich und Nussbaum in Deutschland im Jahre 1870 zum ersten Mal Morphin subkutan zur Unterstützung der Inhalationsnarkose verwandten. Die Ansichten über die Vorzüge einer derartigen kombinierten Narkose fasste Vallas in seinem Referat über die Narkotisierungsfrage auf dem internationalen Chirurgenkongress zu Brüssel (1908) etwa folgendermassen zusamen : Bei langwierigen Operationen ist Morphin in Verbindung mit Aether oder Choroform von Vorteil, weil der Aufwand von letzteren herabgesetzt wird und damit Gefahren einer Uebersättigung der Körpers mit Aether oder Chloroform vorgebeugt wird. Die Vorzüge, die sonst dem Verfahren nachgerühmt werden, sind ausserdem die Abkürzung des Exzitationsstadiums und die längere Dauer der Anästhesie. Sehr treffend schildert auch Tillmanns (1) vom klinichen Standpunkt aus die Vorzüge einer solchen kombinierten Narkose : « Sie empfiehlt sich besonders bei Potatoren und überhaupt bei Individuen, bei denen ein stark ausgesprochenes Aufregungsstadium zu befürchten ist. Die Vorzüge einer solchen Narkose, die ich nur bei Erwachsenen anwende, dürften ferner folgende sein : ruhigerer und schnellerer Verlauf der Narkose, Verringerung der psychischen Aufregung, Abkürzung oder vollständiges Fehlen des Excitationsstadiums, grössere Regelmässigkeit der Respiration und endlich der geringe Chloroformver-

(1) Tillmanns, H. *Lehrbuch d. allg. Chirurgie* II. Aufl. p. 41,

brauch. » Ferner ist nach TILLMANNS das Morphin in Verbindung mit sehr wenig Chloroform im Stande eine Operation schmerzlos zu gestalten, ohne dass die Reflexe vollkommen aufgehoben worden sind, was besonders bei Operationen im Munde, in der Nase und im Rachen von Wichtigkeit ist, da der Patient das sich ansammelnde Blut weder aspiriert, noch verschluckt. Es scheint jedoch, dass die aufgeworfene Frage, wie das Morphin, die Inhalationsnarkose beeinflusst, zahlenmässig noch nicht geplüft worden ist, mit anderen Worten, ob bei gleichzeitiger Einverleibung von Morphin die Konzentrationen der Inhalationsanästhetica vermindert werden können, um Narkose hervorzubringen. Diese Lücke sollen die im folgenden geschilderten Versuche am Kaninchen ausfüllen :

Zu diesem Zweck war es zunächst notwendig, sich ein Bild von der narkotischen Wirkung des Morphins bei Kaninchen zu machen. Darüber sind Literaturangaben vorhanden.

HAMMERSCHMIDT (1), — es mögen hier nur die neuesten Versuche Erwähnung finden — gibt als kleinste narkotisierende Dosis von Morph. hydrochloricum, intravenös einverleibt, 10 mg. pro kg. Körpergewicht an. Sicherer ist allerdings die Dosis von 12,5 mg. Das Durchschnittsgewicht der Kaninchen betrug 1300-1400 g. Schlaf trat dabei in ungefähr 10 Minuten ein und dauerte etwa eine Stunde. Grössere Gaben liesen die Wirkung schneller eintreten und länger andauern. Eine absolute Regelmässigkeit in der Wirkung war aber nicht zu erzielen.

LOMONOSOFF (2), applizierte das Morphin subkutan, ebenso wie HAUCKOLD (3) und LINDEMANN (4). Sie sagt über ihre Versuche folgendes : « Nach Untersuchungen von HAUCKOLD und LINDEMANN betrug die minimalste narkotisierende Dosis 0,02 Morph. hydrochloricum pro kg. Körpergewicht. Wir fanden sie etwas höher (0,025). Der Unterschied zwischen den Ergebnissen der genannten Autoren und den meinigen ist dadurch bedingt, dass wir nur ganz ausgesprochene Symptome als eigentlich narkotisch ansahen. Auch 0,025 Morphium pro kg. Körpergewicht hatte keine eigentliche Narcose ergeben. » Aus den Versuchen von LOMONOSOFF ergibt sich, dass ein Kaninchen von 1940 g. nach 25 mg. Morphin pro kg. Körpergewicht nach 10 Minuten auf dem Bauche liegt, Rückenlage nicht erträgt

(1) HAMMERSCHMIDT, W. *Zeitschrift f. exp. Path. und Therap.* 8, 39, 1910.

(2) LOMONOSOFF, S. *Zeitschrift f. exp. Path. und Therap.* 8, 56, 1910.

(3) HAUCKOLD, E. *Zeitschrift f. exp. Path. und Therap.* 7, 743, 191

(4) LINDEMANN, F. *Zeitschrift f. exp. Path. und Therap.* 17, 725, 191

und auf Nadelstiche reagiert. Nach weiteren 10 Minuten ist die Reaktion auf Stiche verschwunden, und das Tier lässt sich ab und zu abnorme Stellungen geben. Nach 2 Stunden fängt es an, sich zu erholen. Nach MADELUNG (1) sind erst Morphiumdosen oberhalb von 0,04 g. pro kg. sicher in dem Sinne wirksam, dass damit behandelte Tiere in der Seitenlage ruhig verharren. Dosen von 0,03 g. pro kg wirken zwar stark anästhesierend, die Kaninchen vertragen aber in der Regel Seitenlage nicht oder nehmen z. B. auf blosses Anblasen hin wieder sitzende Stellung ein. Zum Versuch gelangten sehr kleine Tiere, 1190-1620 g. Bei den eigenen Versuchen wurde folgendes Ergebnis erzielt, wie die ausführlich wiedergegebenen Protokolle zeigen :

1. Versuch.

Kaninchen N° 1. 2565 g.

9 Uhr 35 Min. 5 mg Morphin. hydrochloricum pro kg. Tier = 0.013 g im ganzen subkutan.
10 Uhr 00 Min. 72 Atemzüge, oberfächlich.
10 Uhr 20 Min. Erzwungene Seitenlage wird nur auf schmerzhafte Reize (Nadelstiche) aufgegeben.
10 Uhr 25 Min. Atmung 40. Sonst unverändertes Verhalten Co + (= Kornealreflex vorhanden) K + (= Kniephänomen vorhanden).
11 Uhr 00 Min. Tier wieder lebhafter, richtet sich wieder auf. 70 Atemzüge, Seitenlage nicht mehr möglich, nichts Abnormes in der Haltung.

Am nächsten Tag Gewicht 2430 g, am zweiten Tag 2225 g.

2. Versuch.

Kaninchen N° 2. 2665 g.

10 Uhr 04 Min. 10 mg Morph. hydrochlor. pro kg. = 0.027 g im ganzen, subkutan.
10 Uhr 20 Min. Tier liegt platt auf dem Bauch, macht einen benommenen Eindruck.
10 Uhr 25 Min. Seitenlage ertragen, die auf Nadelstiche aufgegebenen wird. 30 Atemzüge. Co + K +.
10 Uhr 30 Min. 24 Atemzüge.
11 Uhr 20 Min. Seitenlage noch ertragen, doch Aufrichten schon bei leiser Berührung, noch leicht benommen, aber keine abnormen Stellungen mehr möglich.

Am nächsten Tag 2445 g. 5 Tage später 2580 g.

3. Versuch.

Kaninchen N° 3. 3100 g.

10 Uhr 10 Min. 10 mg Morph. hydrochlor. pro kg = 0.031 g im ganzen subkutan.

10 Uhr 10 Min. Vorderpfoten ausgestreckt, Kopf auf der Unterlage, Tie sehr ruhig.
10 Uhr 30 Min. Stark benommen, Hinterpfoten nach hinten ausgestreck sodass dass Tier platt auf dem Bauche liegt.
11 Uhr 10 Min. Seitenlage, Augen geschlossen. Auf Anblasen wird di Seitenlage nicht aufgegeben. Co + K +.
11 Uhr 15 Min. Tier lässt sich auf den Rücken legen.
12 Uhr 00 Min. Seitenlage, die aber auf Anblasen aufgegeben wird. Hin terläufe nach hinten. Vorderläufe nach vorn gestreck Kopf ruht zwischen den Vorderläufen auf der Unterlag
3 Uhr 00 Min. Tier wieder munter.

4. Versuch.

Kaninchen No 4. 2910 g.

10 Uhr 00 Min. Subkutane Injektion von 10 mg Morph. hydrochlor. pr kg. Tier = 0.030 g im ganzen subkutan.
10 Uhr 15 Min. Tier liegt ruhig mit seitwärts u. vorwärtsgestreckten Vorde pfoten, Kopf auf der Unterlage aufruhend.
10 Uhr 20 Min. Tier macht einen benommenen Eindruck. Co + K +
11 Uhr 00 Min. Seitenlage, die auf Anblassen aufgegeben wird. Co + K +
12 Uhr 00 Min. Tier lässt sich nicht mehr auf die Seite legen ; Kopf noc zwischen den Vorderläufen ; Co + K +.
3 Uhr 00 Min. Tier ist vollständig erholt ; läuft herum.

5. Versuch.

Kaninchen No 5. 2720 g.

10 Uhr 7 Min. 15 mg Morph. hydrochlor. pro kg. Tier = 0,041 g i ganzen subkutan.
10 Uhr 20 Min. Seitenlage ertragen. Atmung 50.
10 Uhr 30 Min. Aufgeben der Seitenlage auf schmerzhafte Reize. Co + K
10 Uhr 30 Min. Aufgeben der Seitenlage auf schmerzhafte Reize. Co + K - Atmung 30.
11 Uhr 00 Min. Seitenlage.
11 Uhr 25 Min. Seitenlage wird bei Berührung aufgegeben.
12 Uhr 15 Min. Tier liegt noch platt auf dem Bauche.
1 Tag später. Gewicht 2770 g. Obstipation.
5 Tage später. 2650 g.

6. Versuch.

Kaninchen No 6. 2390 g.
9 Uhr 48 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.048 g ganzen subkutan.
10 Uhr 00 Min. Tier liegt platt auf dem Bauch, Kopf auf der Unterlag Muskulatur auffällig schlaff.
10 Uhr 20 Min. 10 tiefe Atemzüge. Seitenlage ertragen, die nur auf schmer hafte Reize (Nadelstiche) langsam aufgegeben wird. Vo derläufe und Hinterläufe können in die verschiedenst

11 Uhr 5 Min. Auf starke Geräusche Erheben aus der Seitenlage.
11 Uhr 15 Min. Atmung 25.
11 Uhr 50 Min. Seitenlage wieder ertragen.
12 Uhr 15 Min. Erheben aus der Seitenlage, die nun nicht mehr beibehalten wird.
3 Uhr 30 Min. Noch leicht benommener Eindruck.
1 Tag später. Gewicht 2335 g.
2 Tage später. 2410 g.
5 Tage später. 2420 g.

7. Versuch.

Kaninchen No 7. 2255 g.

10 Uhr 45 Min. Subkutane Injektion von 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.045 g im ganzen.
10 Uhr 50 Min. Empfindlichkeit auch gegenüber stärkeren Reizen abgestumpft.
11 Uhr 5 Min. Tier liegt platt auf dem Bauche, den Kopf zwischen den Vorläufen.
12 Uhr 05 Min. Seitenlage ertragen, die auf Anblasen aufgegeben wird.
12 Uhr 25 Min. Rückenlage ertragen, die beibehalten wird.
1 Uhr 00 Min. Rückenlage unmöglich, schlaffe Haltung des ganzen Körpers.
3 Uhr 00 Min. Seitenlage nicht mehr möglich Tier vollkommen munter. Co während des ganzen Versuchs +, K desgleichen.

8. Versuch.

Kaninchen No 8. 2310 g.

10 Uhr 2 Min. 25 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.058 g im ganzen subkutan.
10 Uhr 12 Min. Kopf und Brust des Tieres schlaff auf der Unterlage aufliegend.
10 Uhr 30 Min. Atmung 32.
10 Uhr 40 Min. Atmung 28. Beibehalten jeder Stellung, die den Gliedern gegeben wird.
10 Uhr 46 Min. Seitenlage. 24 Atemzüge.
11 Uhr 00 Min. Eindruck des Schlafens. Jede künstlich gegebene Lage des Rumpfes und der Glieder ertragen. Co + K +.
11 Uhr 10 Min. 18 Atemzüge.
11 Uhr 30 Min. Seitenlage spontan aufgegeben. 30 Atemzüge.
12 Uhr 00 Min. Seitenlage wieder ertragen.
12 Uhr 15 Min. Spontanes Erheben aus der Seitenlage.
3 Uhr 00 Min. Erholung.
1 Tag später. 2170 g.
2 Tage später. 2225 g.
5 Tage später. 2325 g.

9. Versuch.

Kaninchen No 9. 1795 g.

9 Uhr 58 Min. 30 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.054 g

10 Uhr 08 Min. Kopf und Vorderkörper des Kaninchens schlaff auf dem Boden. Muskulatur schlaff.
10 Uhr 15 Min. 24 Atemzüge.
10 Uhr 20 Min. Seitenlage ertragen, Co + K +. Erheben auf schmerzhafte Reize.
10 Uhr 35 Min. 16 tiefe Atemzüge.
10 Uhr 45 Min. Rückenlage ertragen, die auf Nadelstiche aufgegeben wird.
10 Uhr 55 Min. Berührungsempfindlichkeit fehlt vollkommen.
11 Uhr 10 Min. Wieder stärkere Muskelspannung, 38 Atemzüge.
11 Uhr 15 Min. Seitenlage kaum ertragen.
11 Uhr 30 Min. 24 Atemzüge, noch schlaffe Haltung.
12 Uhr 00 Min. Seitenlage wieder ertragen.
3 Uhr 30 Min. Beginnende Erholung.
1 Tag später. Gew. 1675 g.
2 Tage später. » 1605 g.
23 Tage später. » 1865 g.

Schon 5 mg. sind also etwas wirksam, da das Tier sich in Seitenlage bringen lässt, die allerdings auf Nadelstiche sofort aufgegeben wird. 10 mg. bedingen Benommenheit und Schläfrigkeit des Tieres, künstlich hervorgerufene Seitenlage wird auch bei Anblasen nicht aufgegeben, ja sogar Rückenlage wird unter Umständen ertragen. Die Reflexe sind vollkommen erhalten. 15 mg. rufen ähnliche Erscheinungen hervor. Auch 20 mg. sind nicht viel wirksamer, erst 25 mg. scheinen eine etwas grössere Wirkung auszuüben, da sich das Tier in jede gewünschte Stellung bringen lässt. Nach 30 mg. lässt sich Seitenlage und Rückenlage erzielen. Berührungsempfindlichkeit fehlt, doch richtet sich das Tier aus der abnormen Lage auf, schmerzhafte Nadelstiche wieder auf. Alle Tiere nehmen in der Folge ziemlich stark an Körpergewicht ab. Eine vollkommene Anästhesie war durch die genannten Dosen nicht zu erzielen, ebenso wenig ein Verschwinden der Reflexe. Die Angaben der zitierten Autoren könnten also im wesentlichen bestätigt werden, nach denen 25 u. 30 mg. schon deutlich narkotische Symptome und unter Umständen Seitenlage hervorriefen.

Wir gingen nunmehr zu unsern eigentlichen Versuchen über, indem wir die Tiere zunächst mit Morphin behandelten und dann die Inhalationsanästhetica verabreichten. Die Chloroform bezw. Aethernarkose wurde in derselben Weise vorgenommen, wie sie in früheren Mitteilungen beschrieben worden ist. ([1] und [2]) Die Versuche zerfallen in zwei Gruppen, indem einmal den Tieren in Anlehnung an die chirurgisch

(1) KOCHMANN, M. *Archives int. de Pharmacod. et de Thér.* 2 487, 1912.

(2) RITSCHEL, W. und STANGE, O. *Archives int. de Pharmacod. de Thér.* 23, 191, 1913.

Narkose allmählich steigende Konzentrationen von Chloroform und Aether nach vorausgehender Tracheotomie durch die Trachealkanüle zugeführt wurde, und das andere Mal indem die Tiere freibeweglich unter einer Glasglocke sassen, durch die während einer Stunde die gleiche Konzentration von Aether bezw. Chloroform mit Luft gemischt strömte.

In der ersten Gruppe der Versuche wurde den Tieren das Morphin subkutan injiziert, gewartet bis sie Seitenlage ertrugen und dann die Tracheotomie vorgenommen, der sich dann die Narkose anschloss. Die Trachealkanüle war so lang gewählt, dass sie nahe bis zur Bifurkation herabreichte, und da sie doppelläufig war, so musste die mit grosser Geschwindigkeit einströmende mit Narkoticum beladene Luft bis tief in die Lunge hineingeblasen werden. Dies schien uns notwendig zu sein, da nach den Versuchen der GEPPERT'schen Schule (1) der Eintritt der Narkose von der Grösse der Atmung abhängig ist und Morphin die Atmung verlangsamt und oberflächlicher gestaltet. Es sei noch bemerkt, dass die Kanüle ganz luftdicht in die Trachea eingebunden war, wie Versuche zeigten, bei denen die Operationswunde unter Wasser gebracht und gleichzeitig Luft in die Lungen eingeblasen wurde.

Die Einzelheiten dieser Versuche lassen sich aus den Protokollen entnehmen.

10. Versuch.

Kaninchen N° 10. 2885 g. T. 18° (2) D. 758 mm Hg.

9 Uhr 50 Min. Injektion von Morph. hydrochloric. 5 mg pro kg = 0.014 g im ganzen subkutan.
10 Uhr 20 Min. Das Kaninchen nimmt Seitenlage an.
10 Uhr 37 Min. Beginn der Aethernarkose mit 2.75 Vol % = 8.6 mg Aether.
10 Uhr 56 Min. Co + K +.
10 Uhr 57 Min. Steigerung der Konzentration auf 5.73 Vol % = 17.9 mg.
10 Uhr 58 Min. Co + K +.
11 Uhr 18 Min. Steigerung der Konzentration auf 7.26 Vol % = 22.7 mg.
11 Uhr 37 Min. Co + K +.
11 Uhr 38 Min. Steigerung der Konzentration auf 7.49 Vol % = 23.4 mg.
11 Uhr 43 Min. Co + K +.
11 Uhr 50 Min. Co — K — Narkose.
11 Uhr 57 Min. Co — K —.
11 Uhr 58 Min. Steigerung der Konzentration auf 10.46 Vol % = 32.6 mg.
12 Uhr 17 Min. Co — K —.
12 Uhr 18 Min. Steigerung der Konzentration auf 12,30 Vol % = 38,4 mg.
12 Uhr 27 Min. Co — K —.

(1) DUNKER, O. Inaug. Diss. Giessen, 1911.
(2) T. = Temperatur. D. = Luftdruck.

12 Uhr 28 Min. Steigerung der Konzentration auf 14,22 Vol % = 44,4 mg.
12 Uhr 30 Min. Unterbrechung des Versuchs.
12 Uhr 33 Min. Co + K —.
12 Uhr 34 Min. Co + K +.

11. Versuch.

Kaninchen N° 11. 2760 g. T. 19°, D. 756 mm Hg.

10 Uhr 28 Min. 10 mg Morph. hydrochloric. pro kg = 0.028 g im ganzen subkutan.
10 Uhr 31 Min. Aetherzufuhr 4.6 Vol % = 14.3 mg.
10 Uhr 50 Min. Co + K + Schmerzempfindung schon erloschen.
10 Uhr 51 Min. Steigerung auf 6.32 Vol % = 19.7 mg.
11 Uhr 10 Min. Co + K +.
11 Uhr 11 Min. Steigerung auf 7.65 Vol % = 23.7 mg.
11 Uhr 30 Min. Co + K +.
11 Uhr 31 Min. Steigerung auf 8.36 Vol % = 25.9 mg.
11 Uhr 49 Min. Co — K +.
11 Uhr 51 Min. Steigerung auf 9.36 Vol % = 29.0 mg.
11 Uhr 55 Min. Co — K —.
11 Uhr 58 Min. Versuch abgebrochen.
12 Uhr 00 Min. Reflexe alle wieder da, aber noch keine Schmerzempfindung.
12 Uhr 25 Min. Schmerzempfindung auch wieder vorhanden.

Da schon bei 8.36 Vol % = 25.9 mg der Kornealreflex erloschen ist, so liegt also schon bei dieser Konzentration der Anfang der tiefen Narkose. Aus diesem Grunde wird die narkotische Konzentration mit 8.8 Vol % = 27.3 mg, dem Mittel von 8.36 % und 9.36 % angenommen.

12. Versuch.

Kaninchen N° 12. 2420 g. T. 18°, D. 759 mm Hg.

11 Uhr 50 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg = 0.048 g im ganzen subkutan.
12 Uhr 08 Min. Beginn der Aethernarkose mit 5.18 Vol % = 16.06 mg.,
12 Uhr 27 Min. Co + K +.
12 Uhr 28 Min. Steigerung der Konzentration auf 7.17 Vol % = 22.2 mg.
12 Uhr 47 Min. Co + K +.
12 Uhr 48 Min. Steigerung der Konzentration auf 9.03 Vol % = 28.0 mg.
1 Uhr 9 Min. Co + K +.
1 Uhr 10 Min. Steigerung der Konzentration auf 10.61 Vol % = 32.90 mg.
1 Uhr 11 Min. Co + K +.
1 Uhr 20 Min. Co — K — Narkose.
1 Uhr 22 Min. Zurückgehen mit der Konzentration auf 5.18 Vol %.
1 Uhr 35 Min. Vollkommene Narkose. Co — K —.
1 Uhr 45 Min. Exitus letalis.

13. Versuch.

Kaninchen N° 13. 2950 g. T. 18°, D. 760 mm Hg.

10 Uhr 25 Min. Atmung verlangsamt, 12 Atemzüge in der Minute. Co + K +.
10 Uhr 32 Min. Beginn der Aethernarkose mit 5 Vol % = 15,6 mg.
10 Uhr 51 Min. Co + K +.
10 Uhr 52 Min. Steigerung der Konzentration auf 7.09 Vol % = 22.2 mg.
11 Uhr 11 Min. Co + K +.
11 Uhr 12 Min. Steigerung der Konzentration auf 9.1 Vol % = 28.5 mg.
11 Uhr 32 Min. Co + K +.
11 Uhr 34 Min. Steigerung der Konzentration auf 10.49 Vol % = 32.8 mg
11 Uhr 41 Min. Co — K — Narkose.

14. Versuch.

Kaninchen N° 14. 3100 g. T. 17°, D. 758 mm Hg.

10 Uhr 6 Min. 5 mg Morph. hydrochloric. pro kg = 0.016 g im ganzen subkutan. Reflexe sind vorhanden und leicht auszulösen.
10 Uhr 36 Min. Beginn der Chloroformnarkose mit 0.79 Vol % = 4.0 mg.
10 Uhr 55 Min. Co + K +.
10 Uhr 65 Min. Steigerung auf 1.4 Vol % = 7.0 mg.
11 Uhr 15 Min. Co + K +.
11 Uhr 16 Min. Steigerung auf 1.6 Vol % = 8.1 mg.
11 Uhr 37 Min. Co + K +.
11 Uhr 38 Min. Steigerung auf 1.83 Vol % = 9.2 mg.
11 Uhr 57 Min. Co + K +.
11 Uhr 58 Min. Steigerung auf 2.06 Vol % = 10.4 mg.
12 Uhr 17 Vin. Co + K +.
12 Uhr 18 Min. Steigerung auf 2.39 Vol % = 12.0 mg.
12 Uhr 30 Min. Co — K — Narkose.
12 Uhr 38 Min. Steigerung auf 3.18 Vol % = 16.0 mg.
12 Uhr 40 Min. Exitus letalis.

15. Versuch.

Kaninchen N° 15. 2865 g. T. 18.5°, D. 755 mm Hg.

10 Uhr 25 Min. 10 mg Morph. hydrochloric. pro kg = 0,029 im ganzen subkutan.
10 Uhr 34 Min. Beginn der Chloroformnarkose mit 0.87 Vol % = 4.3 mg.
10 Uhr 35 Min. Co + K +.
10 Uhr 54 Min. Steigerung auf 1.17 Vol % = 5.8 mg.
11 Uhr 13 Min. Co + K +.
11 Uhr 14 Min. Steigerung auf 1.32 Vol % = 6.6 mg.
11 Uhr 20 Min. Co + K +, sehr leicht erschöpfbar.
11 Uhr 33 Min. Co — K — Narkose.
11 Uhr 40 Min. Unterbrechung der $CHCl_3$-Zufuhr.
11 Uhr 45 Min. Reflexe wieder da.
12 Uhr 30 Min. Reaktion auf schmerzhafte Reize nicht vorhanden.
12 Uhr 40 Min. Reaktion auf schmerzhafte Reize wieder vorhanden.

UEBERSICHTSTABELLE I.

A) *Aethernarkosen.*

Kaninchen		Morph. hydr. mg pro kg	Zuletzt gegebene Konzentration		Voher verabreichte Konzentrationen		Dauer des Versuchs	Erfolg
N°	Gewicht		Vol °/o	mg °/o	Vol °/o	mg °/o		
10	2885	5.0	7.49	23.4	2.75 5.73 7.26	8.6 17.9 22.7	103′	Co – K –
11	2760	10.0	8.8	27.3	4.6 6.32 7.65 8.36 9.36	14.3 19.7 23.7 25.9 29.0	87′	Co – K –
			als narkotische Konzentration angenommen					
12	2420	20 0	9.82	30.45	5.18 7.17 9.03 10.61	16.1 22.2 28.0 32.9	80′	Co – K –
			angenommene narkotische Konzentration					
13	2950	25.0	9.8	30.7	5.00 7.09 9.10 10.49	15.6 22.2 28.5 32.8	69′	Co – K –
			angenommene narkotische Konzentration					
		B) *Chloroformnarkosen.*						
14	3100	5.0	2.39	12.0	0.79 1.40 1.60 1.83 2.06	4 0 7.0 8.1 9.2 10.4	114′	Co – K –
15	2865	10.	1.32	6.6	0.87 1.17	4.3 5.8	59′	Co – K –

Vergleichen wir die Ergebnisse dieser ersten Versuchsreihe (s. Uebersichtstabelle I) mit den Zahlen, die RITSCHEL bei seiner Chloroform- und Aethernarkose gefunden hat, so sehen wir, dass die narkotisierenden Konzentrationen RITSCHEL'S (1,7 % Chloroform und und 10,2 % Aether) etwa die gleichen sind, wie bei der Narkose am morphinisierten Tiere; und zwar ist es offenbar gleichgültig, ob 5

oder 25 mg Morphin. hydrochloricum verabreicht werden. Im Durchschnitt wurden auch beim morphinisierten Tiere 1,7 Vol. % = 8,6 mg % Chloroform und 9,0 Vol. % = 28 mg Aether als diejenigen Konzentrationen gefunden, die eine tiefe Narkose mit Aufhebung aller Reflexe bedingen. Die Werte für Chloroform sind nahezu identisch mit denen RITSCHEL'S, und die für Aether fallen in die Schwankungsbreite von 8 Vol. % — 11,52 Vol. %. Auf das Zustandekommen der tiefen Narkose scheint also die Morphiumapplikation nicht wesentlich begünstigend einzuwirken.

Dagegen fällt es schon bei einigen dieser Versuche auf, dass die Narkose bei den morphinisierten Tieren offenbar nicht so schnell vorübergeht als bei den Tieren, denen das Alkaloid nicht injiziert wurde. Während nämlich bei den normalen Kontrolltieren (1) die Schmerzempfindung gleichzeitig mit den Reflexen wiederkehrte, war dies bei den morphinisierten nicht der Fall. Erst $^1/_2$-$^3/_4$ Stunde später zeigten einzelne der Tiere die gewöhnlichen Abwehrbewegungen auf schmerzhafte Reize.

Da jedoch in dieser Versuchsreihe am gefesselten und tracheotomierten Tier gerade das Verhalten der Sensibilität und die Allgemeinerscheinungen der Narkose, wie z. B. das Auftreten der Seitenlage sich der sicheren Beobachtung mehr oder weniger entzogen, so wurde zur Ergänzung eine zweite Reihe von Versuchen angestellt, bei denen die Tiere unter einer Glasglocke frei beweglich eine Stunde lang die gleiche Konzentration des Narkoticum- Luftgemisches einatmeten.

Die Ergebnisse lassen sich aus folgenden Protokollen entnehmen.

16. Versuch.

Kaninchen N° 16. 2660 g. T. 18°, D. 755 mm Hg.

11 Uhr 35 Min. 10 mg. Morph. hydrochloric. pro kg. Tier im ganzen subkutan.
11 Uhr 41 Min. Beginn der Aethernarkose 4.75 — 4.87 Vol % = 15 mg. Analyse 4.97 Vol. %.
11 Uhr 55 Min. 72 Atemzüge. Benommenheit.
12 Uhr 10 Min. 36 Atemzüge.
12 Uhr 40 Min. Seitenlage.
12 Uhr 45 Min. Versuch abgebrochen Co + K + S + Sch +.

Anm. Co + Kornealreflex vorhanden, K + Kniephänomen vorhanden, S + Seitenlage eingetreten, Sch + Schmerzempfindlichkeit (Reaktion auf schmerzhafte Reize) vorhanden.

(1) Conf. RITSCHEL und STANGE, l. c.

Gewichte nach dem Versuch:

Nach 4 Tagen 2620 g.
» 6 » 2585 g.
» 7 » 2515 g.
» 9 » 2460 g.
» 10 » 2420 g.

Sehr langsame Erholung. Nach 14 Tagen noch nicht ganz das ursprüngliche Gewicht erreicht.

17. Versuch.

Kaninchen No 17. 2420 g. T. 20°, D. 750 mm Hg.

9 Uhr 40 Min. 20 mg Morph. hydr. pro kg. Tier = 0.048 im ganzen subkutan. Beginn der Aetherzufuhr.
Berechnung: 2.8 Vol % = 8.6 mg.
Analyse: 3.0 Vol % = 9.2 mg.
10 Uhr 30 Min. Seitenlage.
10 Uhr 50 Min. Unterbrechung des Versuchs. Co + K + S + Sch +.
4 Tage später. Gew. 2075 g.
8 Tage später. » 2535 g.

18. Versuch.

Kaninchen No 18. 2145 g. T. 20°, D. 750 mm Hg.

11 Uhr 35 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.043 g im ganzen subkutan. Beginn der Aetherzufuhr.
Berechnung: 3.51 Vol % = 10.7 mg.
Analyse: 3.54 Vol % = 10.8 mg.
12 Uhr 40 Min. Unterbrechung der Aetherzufuhr. Co + K + S + Sch —.
1 Uhr 00 Min. Sch +.
Nach 4 Tagen Exitus letalis. (Pneumonie).

19. Versuch.

Kaninchen No 19. 2725 g. T. 17°, D. 757 mm Hg.

9 Uhr 45 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.055 g im ganzen subkutan.
9 Uhr 50 Min. Beginn der Aetherzufuhr.
Berechnung: 4.64 Vol % = 14.5 mg.
Analyse: 4.67 Vol % = 14.6 mg.
10 Uhr 30 Min. Geringe Unruhe, 30 Atemzüge.
10 Uhr 35 Min. Schwanken. 12 Atemzüge.
10 Uhr 45 Min. Seitenlage.
10 Uhr 50 Min. Co + K + S + Sch —.
4 Tage später. 2500 g Körpergewicht.
6 » » 2405 g »
7 » » 2350 g »
9 » » 2215 g »
10 » » 2145 g »

20. Versuch.

Kaninchen No 20. 2280 g. T. 17°, D. 757 mm Hg.

11 Uhr 05 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.046 g im ganzen subkutan.
11 Uhr 10 Min. Aetherzufuhr.
Berechnung: 6.42 Vol % = 20.1 mg.
Analyse: Gleiche Werte.
11 Uhr 10 Min. 42 Atemzüge.
11 Uhr 25 Min. Tier sieht benommen aus.
11 Uhr 40 Min. Seitenlage. 18 Atemzüge.
12 Uhr 10 Min. Co + K + S + Sch —. Narkose beendet.
4 Tage später. Gew. 1935 g.
6 » » » 1965 g.
7 » » » 1880 g.
9 » » Tod. Linke Lunge zum Teil luftleer, starke Rötung: Pneumonie.

21. Versuch.

Kaninchen No 21. 2660 g. T. 18.5°, D. 754 mm Hg.

5 Uhr 15 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.053 g im ganzen subkutan.
5 Uhr 20 Min. Aetherzufuhr.
Berechnung: 6.87 Vol % = 21,3 mg.
Analyse: 6.85 Vol % = 21.2 mg.
5 Uhr 55 Min. Seitenlage.
6 Uhr 20 Min. Versuch abgebrochen. Co + K + S + Sch —.
6 Uhr 30 Min. Sch +.
Gewicht. 1 Tag nach dem Versuch 2635 g.
» 5 Tage » » » 2520 g.
» 9 Tage » » » 2600 g.

22. Versuch.

Kaninchen No 22. 2150 g. T. 20°, D. 760 mm Hg.

5 Uhr 10 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.041 g im ganzen subkutan.
5 Uhr 15 Min. Aetherzufuhr von 9.59 Vol % = 29.6 mg.
Analyse: 9.6 Vol % = 29.6 mg.
5 Uhr 37 Min. Seitenlage.
6 Uhr 15 Min. Co — K — S + Sch —.

23. Versuch.

Kaninchen No 23. 2205 g. T. 20°, D. 760 mm Hg.

10 Uhr 25 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.044 g im ganzen.

10 Uhr 30 Min. Aetherzufuhr: 10.82 Vol % = 33.0 mg.
Analyse: 10.7 Vol % = 32.6 mg.
11 Uhr 30 Min. Co — K — Sch — S +.
Gegen Ende des Versuchs nur noch vier, kaum sichtbare Atemzüge. Nach Unterbrechung der Aetherzufuhr lässt sich durch künstliche Atmung der sonst sichere Tod vermeiden.

24 Versuch.

Kaninchen No 24. 2330 g. T. 20°, D. 758 mm Hg.

11 Uhr 50 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.046 g im ganzen.
11 Uhr 55 Min. Chloroformzufuhr.
Berechnung: 0.51 Vol. % = 2.6 mg.
Analyse: 0.54 Vol. % = 2.75 mg.
12 Uhr 20 Min. Seitenlage.
12 Uhr 55 Min. Co + K + Sch + S + (aber nur geringe Reaktion auf schmerzhafte Reize).

25. Versuch.

Kaninchen No 25. 2720 g. T. 15.5°, D. 749 mm Hg.

10 Uhr 10 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.054 g im ganzen subkutan.
10 Uhr 15 Min. Beginn der Chloroformzufuhr.
Berechnung: 0.91 Vol % = 4.5 mg.
Analyse: 0.63 Vol % = 3.2 mg.
11 Uhr 10 Min. Co + (schwach) K + (schwach) S + Sch —.
11 Uhr 30 Min. Sch +.
3 Tage später. Gew. 2685 g.
4 » » » 2635 g.
5 » » » 2660 g.

26 Versuch.

Kaninchen No 26. 2500 g. T. 16.0°, D. 753 mm Hg.

11 Uhr 05 Min. 10 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.025 g im ganzen subkutan.
11 Uhr 10 Min. Chloroformzufuhr.
Berechnung: 0.98 Vol % = 4.9 mg.
Analyse: 0.68 Vol % = 3.4 mg.
11 Uhr 30 Min. Seitenlage.
12 Uhr 10 Min. Versuch beendigt. Co + K + S + Sch —.
1 Tag später. Gew. 2465 g.
2 Tage » » 2390 g.
4 » » » 2440 g.

27. Versuch.

Kaninchen N° 27. 2785 g. T. 16.0°, D. 749 mm Hg.

12 Uhr 00 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.056 g im ganzen subkutan.
12 Uhr 05 Min. Chloroformzufuhr.
Berechnung: 1.18 Vol % = 5,9 mg.
Analyse: 1.19 Vol % = 5.9 mg.
12 Uhr 20 Min. Seitenlage.
1 Uhr 10 Min. Versuch abgebrochen. Co + K + S + Sch —.
1 Tag später. Gew. 2635 g.
4 Tage » » 2670 g.

28. Versuch.

Kaninchen N° 28. 2735 g. T. 19°, D. 760 mm Hg.

10 Uhr 55 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.055 g im ganzen subkutan.
11 Uhr 00 Min. Chloroformzufuhr.
Berechnung: 1.48 Vol % = 7.3 mg.
Analyse: 1.28 Vol % = 6.3 mg.
11 Uhr 10 Min. Vollkommene Seitenlage.
12 Uhr 00 Min. Versuch beendigt. Co + schwach K + S + Sch —.
12 Uhr 15 Min. Sch +.
2 Tage später. Gew. 2410 g.
3 » » » 2365 g.
7 » » » 2395 g.
11 » » » 2475 g.

29. Versuch.

Kaninchen N° 29. 1975 g. T. 20°, D. 760 mm Hg.

10 Uhr 10 Min. 20 mg Morph. hydrochloric. pro kg. Tier = 0.04 g im ganzen subkutan.
10 Uhr 19 Min. Chloroformzufuhr.
Berechnung: 2.2 Vol % = 11.8 mg.
Analyse: 2.18 Vol % = 11.7 mg.
11 Uhr 19 Min. Exitus letalis.

UEBERSICHTSTABELLE II.

A) *Aetherversuche.*

Kaninchen		Verabreichte Konzentrationen		Morph. hydrochloric mg pro kg.	Erfolg
N°	Gewicht	Vol. %	mg. %		
16	2660	4.81	15.0	10.0	Co +, K+, S+, Sch+
17	2420	2.80	8.6	20.0	Co +, K+, S+, Sch +
18	2145	3.51	10.7	20.0	Co+, K+, S+, Sch—
19	2725	4.64	14.5	20.0	Co +, S+, S+. Sch—
20	2280	6.42	20.1	20.0	Co +, K+, S +, Sch —
21	2660	6.87	20.3	20.0	Co+, K+, S+, Sch—
22	2150	9.59	29.6	20.0	Co—, K—, S+, Sch—
23	2205	10.82	33.0	20.0	Co—, K—, S+, Sch— Dos let.
		B) *Chloroformversuche.*			
24	2330	0 51	2.6	20.0	Co+, K+, S+, Sch +
25	2720	0.51	4.5	20.0	Co+, K +, S +, Sch —
26	2500	0.98	4.9	20.0	Co +, K +, S +, Sch —
27	2785	1.18	5.5	20.0	Co+. K +. S +, Sch —
28	2735	1.48	7.3	20.0	Co —, K—, S +, Sch—
29	1975	2.2	11.8	20.0	Co —, K—, S +, Sch— Exitus letalis.

Aus dieser zweiten Versuchsreihe können wir die Tatsache entnehmen, dass das Auftreten einer leichten Narkose, bei der neben dem Eintritt der Seitenlage die Reaktion gegenüber schmerzhaften Reizen erloschen ist, beim morphinisierten Tier schon durch wesentlich geringere Konzentrationen zu erreichen ist als bei den Kontrollen, die erst bei 1,35 Vol. % = 6,8 mg Chloroform und 6,0 Vol. % = 18,5 mg Aether dieses Stadium erreichen. Die morphinisierten Tiere werden operationsreif — so wurde dieser Zustand in den früheren Mitteilungen bezeichnet — mit 0,91 Vol. % = 4,5 mg Chloroform bezw. 3,51 Vol. % = 10,7 mg Aether. Das ist eine *Erniedrigung der Chloroformkonzentration um rund* 35 % *und der Aetherkonzen-*

tration um ungefähr 40 % diese Konzentrationen liegen also ungefähr um mehr als ein Drittel niedriger als bei den Kontrolltieren.

Im Gegensatz dazu ist die tödliche Konzentration bei den morphinisierten Tieren weder für Chloroform noch für Aether niedriger als bei den nicht mit Morphin vorbehandelten Kontrollen, bei denen diese Konzentrationen 2,0 Vol. % = 10 mg vom Chloroform und 10,6 Vol. = 33 mg vom Aether betragen.

Auf Grund dieser Zahlen ist der Abstand zwischen Eintritt der Operationsreife und der tödlichen Konzentration beim morphinisierten Tier ein grösserer; mit andern Worten: die Narkotisierungsbreite hat beim morphinisierten Tiere zugenommen. Betrug sie bei den Kontrollen (S. die Arbeit von RITSCHEL und STANGE) für Chloroform 0,65 Vol. % = 3,2 mg, und für Aether 4,6 Vol. % = 14,5 mg, so ist sie beim morphinisierten Tier 1,02 Vol. % = 5,1 mg Chloroform und 7,16 Vol. % = 21,8 mg Aether. Das ist eine Zunahme der Narkotisierungsbreite im Verhältnis von 100 : 163 für Chloroform und im Verhältnis von 100 : 150 für Aether.

Da die Weite der Narkotisierungsbreite bestimmend ist für die Gefährlichkeit einer Narkosenmethode, so muss die Zunahme dieser « Zône maniable » im Sinne PAUL BERT'S als äusserst erwünscht erscheinen und dürfte auch praktisch von grossem Wert sein, vorausgesetzt dass beim Menschen die gleichen Verhältnisse obwalten. Dass dies der Fall ist, und dass überhaupt unsere Befunde am Tier der zahlenmässige und exakte Ausdruck für klinische Beobachtungen sind, dürfte ungezwungen aus einem Vergleich der Folgerungen, die aus der vorliegenden Arbeit gezogen werden müssen, und den eingangs zitierten Worten TILLMANN'S hervorgehen.

Kurz zusammengefasst lassen sich die gefundenen Tatsachen wiedergeben:

I. Morphin als salzsaures Salz hat schon in kleinen Gaben von 5 mg pro kg beim Kaninchen eine gewisse narkotische Wirkung und einen Einfluss auf die Atmung, die erheblich verlangsamt wird.

II. Eine deutlich narkotische Wirkung wird durch 20 mg Morph. hydrochloric. bedingt. Sie ist charakterisiert durch eine sichtbare Benommenheit, Ertragen der Seitenlage, und unter Umständen sogar der Rückenlage, sowie der Verminderung der Sensibilität gegenüber schmerzhaften Reizen und Schlaffheit der Muskulatur.

III. Schwere Schädigungen, die sich in Körpergewichtsverlusten ausdrücken, sind nicht wahrnehmbar.

IV. Morphinum hydrochloricum in Gaben von 20 mg pro kg Kaninchen ist nicht im Stande, die Konzentrationen von Chloroform

und Aether, die in der Einatmungsluft des Tieres vorhanden sein müssen, um bei mindestens einstündiger Versuchsdauer eine *tiefe* Narkose mit Aufhebung aller Reflexe hervorzurufen, zu vermindern.

V. Die genannten Morphingaben erniedrigen aber auch nicht die Konzentrationen der beiden Inhalationsanästhetica, bei denen bei einstündiger Einatmung der Tod eintritt.

VI. Im Gegensatz dazu werden die Konzentrationen, die eine *leichte*, durch Seitenlage und Aufhebung der Reaktion auf schmerzhafte Reize charakterisierte Narkose bedingen, *um mehr als ein Drittel vermindert*.

VII. Da einerseits die « Operationsreife » (leichte Narkose) bei gleichzeitiger Morphindarreichung schon durch geringere Konzentrationen von Chloroform und Aether erzeugt wird als bei nicht morphinisierten Tieren, und da anderseits die tödlichen Konzentrationen durch Morphin nicht verkleinert werden, so nimmt die *Narkotisierungsbreite erheblich zu*.

VIII. Die Zunahme der Narkotisierungsbreite bei morphinisierten Tieren, im Vergleich mit den nicht morphinisierten Kontrollen erfolgt im Verhältnis von 100 zu 163 für Chloroform und 100 zu 150 für Aether.

IX. Die Ergebnisse stimmen mit den klinischen Erfahrungen überein und sind der exakte, zahlenmässige Ausdruck der Beobachtungen der Praxis.

Lebenslauf.

Ich, Otto Karl Heinrich Albert Stange, bin am 5 März 1887 zu Bergen auf Rügen geboren. Nach Absolvierung des Gymnasiums zu Greifswald, wo ich Ostern 1908 das Reifezeugnis erhielt, wandte ich mich dem Studium der Medizin zu und studierte an den Universitäten Marburg und Greifswald. Das ärztliche Vorexamen bestand ich vor der Prüfungskommission zu Greifswald im Juli 1910, das Staatsexamen ebenfalls zu Greifswald im Juni 1913.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden auf Anregung und unter Leitung des Herrn Prof. Dr M. Kochmann angestellt. Herrn Geh.-Rat H. Schulz, für die Erlaubnis in seinem Institut arbeiten zu dürfen, und das Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, und Herrn Prof. Dr. Kochmann sage ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank.